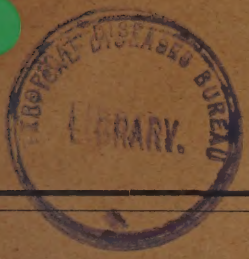
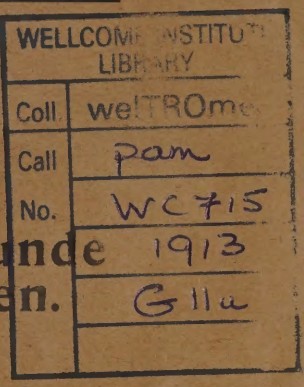
Nicht einzeln im Buchhandel käuflich.

3194



GABBI. Ueber den Ursprung der Leishmaniosis interna (Kala azar) vom Hunde.



Abdruck
aus dem
CENTRALBLATT
für
Bakteriologie, Parasitenkunde und Infektionskrankheiten.

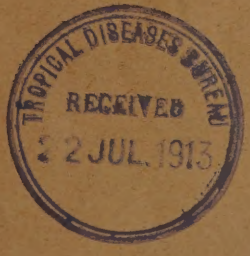
Erste Abteilung:
Mediz.-hygien. Bakteriologie u. tier. Parasitenkunde.

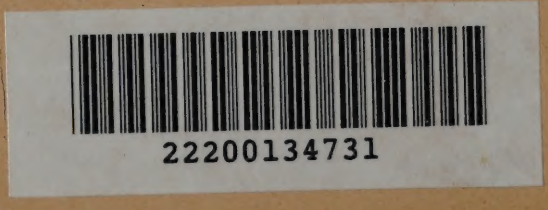
Originale.

In Verbindung mit
Geh. Med.-Rat Prof. Dr. Loeffler,
Greifswald
Geh. Med.-Rat Prof. Dr. R. Pfeiffer, Breslau **Geh. Reg.-Rat Prof. Dr. M. Braun** Königsberg i. Pr.
herausgegeben von
Geh. Reg.-Rat Prof. Dr. O. Uhlworm, Berlin
und
Geh. Reg.-Rat Dr. A. Weber, Berlin-Lichterfelde.

69. Band. 1913.

Verlag von Gustav Fischer in Jena.




22200134731

Abdruck aus dem
Centralblatt f. Bakteriologie, Parasitenkunde u. Infektionskrankheiten
I. Abteilung. Originale.
Herausgeg. von Prof. Dr. **O. Uhlworm** in **Berlin.** — Verlag von **Gust. Fischer** in **Jena.**
69. Bd. 1913. Heft 7.

Nachdruck verboten.

Ueber den Ursprung der Leishmaniosis interna (Kala-azar) vom Hunde.

Von Prof. **U. Gabbi**, Rom.

Es ist das Verdienst C. Nicolles (1), die Leishmaniosis spontanea des Hundes entdeckt zu haben, nachdem er auf experimentellem Wege die Infektionsfähigkeit des Hundes durch im Milzsafte enthaltene Leishmania humana nachgewiesen hatte. Diese Versuche wurden in Italien durch Jemmas (2) und durch meine (3) Forschungen bestätigt. Er sprach sich als erster für den Ausgang des Kala-azar vom Hunde aus, stellte aber nicht gleich die morphologische, kulturelle und pathologische Identität der seiner Annahme nach vom Hunde oder vom Menschen stammenden Leishmania fest, ebensowenig bewies er in sicherer Weise, wie sich die Uebertragung des Keimes vom Hunde auf den Menschen vollzieht. Hinsichtlich dieses Punktes betrachtete er als mögliche Träger des Virus die Flöhe, Moskitos und Zecken; doch ergibt sich nicht aus den angestellten Forschungen, daß beweisende Resultate erzielt worden sind. Um nun seinen Annahmen eine sichere Grundlage zu verleihen, war es notwendig, mit Genauigkeit die Verbindung

zwischen dem befallenen Kinde und dem Hunde, dem Träger des Virus, festzustellen und zu beweisen, daß, so oft ein Kind von der Leishmania befallen war, Hunde vorhanden waren, die an derselben Krankheit litten, und zwar, wenn nicht in demselben Hause, so doch in unmittelbarer Nähe desselben, wenn zwischen Hund und Kind ein Kontakt stattgefunden hatte. Doch ist beim Lesen der 30 Beobachtungen, die Nicolle oder seine Schüler veröffentlicht haben, leicht festzustellen, daß in keiner einzigen derselben eine Gleichzeitigkeit der Infektion des Hundes und des Kindes bestand. Aus den in Rede stehenden Beobachtungen ergibt sich: 1) daß in 13 absolut keine Rede ist von der Anwesenheit von Hunden in den Wohnungen der befallenen Kinder; 2) daß in 17 die Anwesenheit oder der Kontakt mit gesunden oder kranken Hunden erwähnt wird; 3) daß sich unter diesen das Vorhandensein von 7 kranken oder toten Hunden ergibt; 4 von den ersteren wurden getötet, ohne von der Leishmania befallen zu sein; die 3 toten sind nicht untersucht worden. Im großen und ganzen kann man sagen, daß nie eine Gleichzeitigkeit der Krankheit beim Hunde und beim Kinde bestand, und in mehr als einem Falle gehörten die Hunde nicht den betreffenden Familien (3). Ferner ist zu bedenken, daß Nicolle unter 232 tunesischen Hunden (222 aus Tunis, 5 aus den Vorstädten und 5 aus dem öffentlichen Hundestalle) nur 4 von der Leishmaniosis befallen fand, und daß die beiden Yakimoff (4) bei ihren neuerdings in Tunis wiederholten Forschungen unter 292 in den Monaten Januar, Februar, März, April, Mai 1911 untersuchten Hunden nur 5 infiziert fanden. Der Prozentsatz von 1,8 Nicolles fällt auf 1,07 und dies um so mehr, als die Zahl der klinischen Beobachtungen der Kala-azar bei Kindern schon auf 24 gestiegen war. In Algier beobachteten Ed. und Et. Sergent und Quilichini (5) in einem Falle einen Hund und ein Kind (sowie eine Katze), welche gleichzeitig befallen waren, und fanden vom 15. Juli bis 1. Oktober 1910 unter 125 Hunden 9 infizierte (= 7,2 Proz.). Dies brachte Nicolle sofort auf den Gedanken, „qu'il est fast possible que durant les mois chauds la maladie soit plus répandue que pendant l'hiver“ (1). Ich bitte den Leser, seine Aufmerksamkeit auf diesen Punkt zu lenken, da ich auf denselben bald zurückkommen muß.

Basile (6) fand in Italien in zwei von mir ermittelten endemischen Leishmanioseherden, in Bordonaro und Siderno Marina (7), zuerst mit Leishmaniose infizierte Hunde: „ce, schrieb Nicolle, „qui confirme ma conception de l'origine canine de la maladie“. Nach dieser Feststellung untersuchte er als erster unter uns die Uebertragung des Virus vom Hunde auf den Menschen. Nicht die Zecken, sondern die Flöhe hält er dieser Uebertragung fähig, und er bewies in einer Reihe gut geordneter Versuche:

1) Daß in Bordonaro sich unter 33 untersuchten Hunden 27 von der Leishmaniose befallen befanden, d. h. 71 Proz. (In den Häusern, in denen sich Kala-azar vorfand, befanden sich auch infizierte Hunde, so in Bordonaro, Bovalino, San Filippo del Mela usw.);

2) daß in Rom unter 60 untersuchten Hunden sich 16 infizierte, = 26 Proz., befanden;

3) daß bei Flöhen von infizierten Hunden Parasitenformen gefunden wurden, die mit der „Leishmania morphologisch identisch“ waren;

4) daß die Injektion auf subkutanem Wege bei gegen Leishmaniose immunen Hunden mit dem Darminhalt von auf dem infizierten Hunde genährten Flöhen die Infektion hervorrief;

5) daß die Pulex serraticeps der gegen Leishmaniose immunen Hunde durch Aufsaugen der Milz infizierter Hunde infiziert und infizierend wurden;

6) daß die gegen Leishmaniose immunen Hunde sich infizieren, wenn sie mit infizierten Hunden zusammen leben;

7) daß 4 immune, römische Hunde durch von Bordonaro gebrachte Flöhe infiziert wurden; und zwar im Verhältnis von 4 Prom.;

8) daß in den Betten der Landarbeiter usw. P. serraticeps gefunden wurden; bei Hunden fand man häufig als Ektoparasiten P. irritans;

9) daß die Pulex irritans, die im Bette eines von Kala-azar befallenen Kindes gefunden wurden, identische Formen mit den in P. serraticeps gefundenen aufwiesen;

10) daß in dem auf einem Hunde, der einer Familie mit einem Falle von Kala-azar gehörte, gefundenen P. irritans zahlreiche Leishmaniae gefunden wurden;

11) daß von Bordonaro stammende und jungen, immunen Hunden aufgesetzte Hunde- und Menschenflöhe die Infektion hervorriefen;

12) daß die Versuche, die Flöhe mittels Leishmania-Kulturen zu infizieren, vollständig mißlangen.

Basile hat in seinen früheren Arbeiten niemals Zweifel ausgedrückt, daß die „morphologisch mit der Leishmania identischen Formen" Uebergangsstadien der Critidien und der Herpetomonaden, welche Parasiten der Flöhe sind, sein könnten. Dies ist ein Grund, warum Wenyon (8) in einem zusammenfassenden Artikel erwähnt, daß man sowohl in P. serraticeps als auch in Pulex irritans diese Formen antrifft und daß es angebracht gewesen wäre, den Beweis zu erbringen, daß es sich bei seinen Flöhen um Leishmania und nicht um Herpetomonaden handelte [Porter (9), Fantham (10)[1]), Nöller (11)]. Auch Fantham hat neuerdings behauptet, daß Basile nicht hinreichend die Möglichkeit ausgeschlossen habe, daß Formen von Herpetomonas ctenocephali für Leishmania gehalten wurden. Ebenso behauptet Patton in einer kürzlich erschienenen Arbeit, daß Basile vergessen habe, „die mögliche Anwesenheit von Piroplasma bei Hunden zu erwähnen", obwohl gewisse Stadien des Parasiten in der Milz derselben in der Tat mit Leishmania verwechselt werden können. Er kann erwidern, daß es ihm gelungen ist, immune Hunde mit Flöhen infiziert zu haben, die mit der Leishmania morphologisch identischen Formen infiziert waren; doch werden wir weiter unten sehen, daß die Versuche Massaglias, Marshalls und der beiden Brüder Sergent, Lhéritier und Lemaires nicht zu gleichen Resultaten führten.

Fast gleichzeitig mit Basile entdeckte Sangiorgi (12) Geißelformen bei den in Catania herrenlos herumlaufenden Hunden, Formen, die er für Leishmania hält; eine Behauptung, die zuerst von Basile und dann von Mazzocchi (13) widerlegt wurde. Letzterer fand Geißelformen bei Hundeflöhen in Piemont, wo bisher noch kein Fall von innerer Leishmaniose festgestellt worden war. Auch Fantham (l. c.) erhebt diesen Einwurf, dem auch der von Wenyon (14) hinzuzufügen ist, nämlich, daß Sangiorgi nicht angegeben hat, ob die Hunde, von denen

1) Es muß den Leser verwundern, daß, während Basile behauptet, es seien im Durchschnitt 4 Prom. der Hunde, die mit Leishmaniose infiziert sind, Alvares und Da Silva einen bedeutend höheren Prozentsatz angeben, besonders wenn man bedenkt, daß die Leishmaniae sich nie oder fast nie im peripheren Blute der Hunde vorfinden.

er die Flöhe genommen hatte, von Leishmaniose infiziert waren oder nicht. Nach Sangiorgi hat Pulvirenti (15) in Catania nach der spontanen Leishmaniose beim Hunde geforscht. Er untersuchte in den Monaten Februar, März und April 80 Hunde, ohne nur 1 infizierten zu finden; während der Monate Oktober, November, Dezember (1910) und Januar (1911) untersuchte er 185 in Catania und fand 3 infizierte; unter 20 aus dem Stadtviertel del Rotolo, wo sich zahlreiche Fälle von Leishmaniosis humana finden, ist kein einziger infiziert. Noch mehr! unter 5 Hunden, von denen 2 sehr jung und lange Zeit mit an Kala-azar leidenden Kindern in Berührung waren, fand er keinen einzigen infiziert. Pantò (16) wiederholte diese Untersuchungen und fand einen 2mal so hohen Prozentsatz infizierter Hunde, als ihn Pulvirenti angegeben (1,9 Proz.).

Alvarez und Da Silva (17) haben gefunden, daß die auf einem von Leishmaniose infizierten Hunde gesammelten (20) Flöhe Leishmania-Formen aufwiesen, während die auf einem immunen Hunde gesammelten sie nicht aufwiesen. Sie nehmen an, daß die Infektion des Menschen nicht durch die Punktur, sondern durch die Leishmaniae enthaltenden, und auf Hautstellen, die des Epithels beraubt sind, niedergelegten Exkremente verursacht wird. Auch diese beiden Forscher erwähnen ganz und gar nicht die Möglichkeit von Geißelformen, die nicht von den Leishmaniae stammen, und bedenken nicht, daß die Leishmania nicht mit den Bakterien in Symbiose leben kann (die L. tropica lebt schlecht darin).

Critien (18) und Babington (19) fanden auf Malta die spontane Leishmaniose des Hundes, und obgleich ersterer auf den Ursprung des Kala-azar vom Hunde hinweist, hat er doch keine Untersuchungen auf und mit Flöhen angestellt. Cardamatis (20) untersuchte in Griechenland 254 Hunde und fand sie im Verhältnis von 6,69 Proz. infiziert. Auch er glaubt an den Ursprung des Kala-azar vom Hunde, doch hat er diesbezüglich keine Forschungen angestellt. Jemma (21) fand in Palermo unter 300 Hunden keinen einzigen infiziert. Beim Wiederholen der Forschungen konnte er feststellen, daß in Carini ein Hund in einem Hause in der Nähe eines anderen, in dem er ein an Kala-azar leidendes Kind fand, von der Leishmaniose befallen war, und daß im Hause des kranken Kindes ein kranker Hund getötet worden war. Im Hause eines anderen, ebenfalls an Kala-azar leidenden Kindes war kein Kontakt mit einem Hunde festzustellen, aber bei einem herrenlos umherlaufenden Hunde fand man Leishmaniose.

Franchini (22) führte den Nachweis, daß die Flöhe durch Kulturen nicht infiziert werden. Hierauf habe ich Versuche angestellt, die darauf gerichtet waren, Flöhe zu infizieren, indem ich sie im hungernden Zustande in Berührung brachte mit Milzsaft, der an Leishmaniose leidenden Kindern entnommen war und Leishmania enthielt[1]). Der Versuch fiel sowohl mit dem Hundefloh als auch mit dem vom Menschen negativ aus, obwohl sich deutlich aus den Aufstrichen ergab, daß sie im Verdauungstrakt Blut hatten. In der letzten Zeit hat Basile immune Hunde mit infizierten zusammengebracht, sowie Flöhe von infizierten Hunden mit solchen von immunen Hunden. Massaglia (24) ließ im Sommer, wo die Flöhe am meisten stechen, eine mit Leishmaniose in-

1) Ich habe im Laufe dieses Sommers die Versuche wiederholt, indem ich den Milzsaft auf Stücke von Hühnermilz legte, und gegenwärtig machen wir unter der Hand Versuche mit Hundemilz.

fizierte Hündin mit 2 ganz jungen Hunden zusammen leben. Das Resultat war negativ. Nachdem es Marshall (25) gelungen war, auf experimentellem Wege die endemischen Hunde mit der Leishmania humana zu infizieren, brachte er infizierte und gesunde Hunde (auch einen ganz jungen) zusammen, auch brachte er in den Käfig derselben Flöhe und vermehrte noch die der Hunde. Auch hier war das Resultat negativ.

Ed. Sergent, Lhéritier und Lemaire haben Hundeflöhe, die sie 1—8 Tage lang auf einem mit Leishmaniose infizierten Hunde sich hatten nähren lassen, mit 3 immunen Hunden in Berührung gebracht: bei 1 war das Resultat positiv. Diese Versuche haben wohl kaum einen beweisenden Wert. Die Forscher haben nämlich eine seit 2 Monaten im Pasteurschen Institut zu Algier lebende Hündin genommen, die Leberpunktur ausgeführt, und da sie keine Formen von Leishmaniae vorfanden, haben sie dieselbe für immun erklärt. Sodann setzten sie auf dieselbe Flöhe (P. serraticeps), die sie einem infizierten Hunde entnommen hatten und welche die Hündin 82mal bissen. Die von all diesen Ektoparasiten befreite Hündin wurde während der ganzen Dauer des Versuches von denselben frei gehalten. Im März und im April magerte die Hündin ab und wies die klinischen Zeichen des bereits infizierten Hundes auf; der Verlust an Körpergewicht betrug 2 kg. Die Untersuchung des Femurmarkes „reste toujours(?) négatif“[1]). Das Gewicht nahm im Juni wieder zu; am 12. Juni wurde das Tier getötet. Die Untersuchung der Leber ergab ein negatives Resultat; in den Ausstrichen der Milz und des Knochenmarkes beobachtet man „de très rares Leishmania paraissant dégénérées“. Die Kulturen des Milzsaftes lassen auch Leptomonas..... entwickeln, die des Knochenmarkes bleiben steril. Dazu ist zu bemerken:

1) Daß nach Feststellung der Immunität des Hundes mittels der bloßen Leberpunktur (und nun werden wir die Beweiskraft sehen) man wenigstens 80 Tage hätte vergehen lassen müssen, um jeden Zweifel zu heben, daß die Hündin zur Zeit der Punktur die Infektion in der Inkubationsperiode besaß; man hätte die Punktur von neuem vornehmen und der größeren Sicherheit halber Kulturversuche machen müssen, wie es Laveran und Petit anraten, mittels deren Infektionen aufgedeckt werden, die bei den Ausstrichen verborgen bleiben.

2) Daß die bloße Leberpunktur nicht hinreichend ist, um den Hund als gegen die Leishmaniose immun zu erklären, denn bei der Leishmaniosa spontanea ist die Leber das am wenigsten befallene Organ. Nicolle und Yakimoff liefern uns dafür den Beweis. In keinem der 4 Hunde Nicolles, die eine spontane Infektion aufwiesen, fanden sich in der Tat Parasiten in der Leber (in einem, No. 1, ist dies ausdrücklich angegeben; in den 3 anderen wird von positiven Befunden gesprochen, doch wird nur die Milz und das Knochenmark erwähnt). Von den 4 ebenfalls spontan infizierten Hunden der Brüder Yakimoff wird bei zweien (2. und 4.) ausdrücklich erklärt, daß sich in der Leber keine Parasiten vorfanden; in einem anderen (3.) konnte man darüber nichts sagen wegen einer großen Bakterienaufschwemmung in dem Organe; und von dem anderen (4.) gibt man an, die Parasiten nur in der Milz und im Knochenmarke angetroffen zu haben. Mir scheint daher, daß die bloße Punktur der Leber nicht hinreichend ist, um die

1) Warum schreiben sie toujours, wenn sie nur eine Punktur vorgenommen haben?

Hündin für immun zu erklären, da bei der Leishmaniosis spontanea dieses Organ in Afrika fast nie infiziert ist. Und dies um so mehr, wenn ich erwäge, daß die am 12. Juni getötete Hündin vor dem Versuche keine Parasiten in der Leber aufwies, während man **in der Milz und im Knochenmark** ausschließlich degenerierte Leishmania antraf. Wenn es der Fall sein kann, daß der Hund infiziert ist, wenn die Leber frei von Parasiten ist, so genügt die bloße Punktur derselben nicht, um das Tier als gegen die Infektion immun zu erklären.

3) Die Tatsache muß überraschen, daß, während die Infektion klinisch in actu ist (April), die Markpunktur negativ war, daß sie aber am 12. Juni positiv ausfiel, als die Hündin „remonte en poids", nämlich wo die Infektion sich auf dem Wege der Heilung befand („de très rares Leishmania paraissant dégénérées").

4) Die Kulturen des Marksaftes fielen in N N N negativ aus; ein Beweis, daß sie tatsächlich wenig lebensfähig waren. Vielleicht irren wir uns, doch scheint uns der Versuch ohne beweisenden Wert zu sein. Die Forscher haben nämlich nur einen einzigen Floh benutzt, während man aus den Beobachtungen Basiles weiß, daß die untersuchten Hunde und in den Familien zu Bordonaro gesammelte Flöhe in einem Verhältnis von 4‰ infiziert waren, und daß sich die Leishmania nur selten im peripheren Blute der infizierten Hunde befindet. Ferner ist noch zu bemerken, daß sie einige von den Flöhen untersucht haben, die zu Versuchen gedient hatten, und andere „capturées sur un chien supposé sain" und daß sie bei 2 der ersteren und 2 der letzteren „de nombreuses formes de repos binuclées de 5 μ de diamètre environ, très souvent agglomerées montrant un assez gros noyau et un blépharoplaste prenant fortement la couleur" gefunden haben. Welche Formen waren nun die bei dem als gesund angenommenen Hunde?[1]) Folglich bleiben nur die Beobachtungen Massaglias und Marhalls ganz klar, bei denen keine Infektion bei ganz jungen Hunden erzielt wurde, die, wie auch aus den Versuchen Marshalls hervorgeht, der Leishmania gegenüber sehr empfindlich sind.

Wäre der Floh der hauptsächlichste Träger der Leishmania, was würde dann, wenn er so häufig den Menschen beißt, wie man annimmt, im Sudan geschehen, wo, wie gerade die neueren Forschungen Marschalls bewiesen haben, der Hund, und besonders der ganz junge, der Infektion durch Leishmania humana gegenüber sehr empfänglich ist, und wo zahlreiche Forscher (Thomson, Bousfield u. a.) gefunden haben, daß der Parasit sich im Verhältnis von 82—86 Proz. im peripheren Blute der von Leishmaniose Befallenen vorfindet. Ferner müßte, wenn Pulex irritans den Virus vom Menschen auf den Menschen und vom Menschen auf den Hund überträgt, die Leishmania humana sehr häufig sein, was aber durchaus nicht der Fall ist. Bei Annahme der Möglichkeit, daß Pulex serraticeps häufig ein Ektoparasit des Menschen und im Gegenteil P. irritans ein solcher des Hundes sei, müßte die Hunde-Leishmaniose sehr verbreitet sein, was aber durchaus nicht aus den bisher angestellten Untersuchungen hervorgeht.

Meine Bemerkungen gelten auch für Indien. Auch dort weisen die von innerer Leishmaniose Befallenen in 80 Proz. der Fälle den Parasiten im peripheren Blute auf. Nun fand man aber im Zentrum der Infektion,

1) Wenn sie mit denen des kranken Hundes identisch sind, so mußte es auch der vermutlich gesunde sein, und dann fehlte das zum Vergleiche nötige Gegenstück.

in Madras, unter 1500 untersuchten Hunden keine einzige Leishmania! Nur Castellani hat die Hunde-Leishmania angetroffen, doch ist sie seiner mündlichen Angabe nach sehr selten (Franchini). Bedenkt man nun, daß dort die Krankheit ausgedehnte und schwere Epidemieen aufweist und daß der Parasit fast stets im peripheren Blute vorhanden ist und die Hunde sich nicht infiziert erweisen, trotz des Zusammenlebens mit den Einheimischen, so kann man mit vollem Rechte daraus folgern, daß sowohl der menschliche wie der Hundefloh sowohl im Sudan wie in Indien durchaus nicht der Ueberträger des Parasiten vom Hund auf den Hund oder vom Hund auf den Menschen, noch vom Menschen auf den Menschen, noch auch vom Menschen auf Hunde ist. Eine volle Bestätigung dieser Behauptung liefern uns die neueren Forschungen Marschalls, die wir weiter oben erwähnt haben. Nebenbei füge ich noch hinzu, daß Pulex serraticeps nicht imstande war, die Infektion von einem infizierten Affen auf einen immunen zu übertragen, wie es ebenfalls dem eigenen Floh des Affen nicht gelang (Marshall). Bei Pulex irritans, die sich in den Betten und den Lagerstätten der Kranken finden, ist das Resultat sicherlich ein negatives. Diese Untersuchungen sollten die englischen Aerzte im Sudan und in Indien in weiterem Maße durchführen, um endlich eine sichere Prophylaxe der Krankheit zu erhalten!

Was die Uebertragung durch den Floh in Italien anbetrifft, so ist folgendes zu bemerken: Betrachten wir einmal die Bedingungen, unter denen die Uebertragung eintreten müßte. Der Floh muß den Keim aufsaugen, indem er in die Haut des Hundes oder des Menschen sticht. Findet sich aber bei den in unserer Gegend an Leishmaniose Leidenden der Parasit im peripheren Blute? Nicolle fand ihn mit Hilfe des Blasenpflasters (aber nicht immer) sehr selten, indem er 2 ccm peripherisches Blut nahm und dasselbe zentrifugierte! In Italien haben ihn weder Gabbi, noch Feletti, noch Pulvirenti, noch Longo, noch Jemma, noch Scordo je gefunden. Daß er mit Hilfe des Blasenpflasters gefunden worden ist, ist in Wirklichkeit ohne große Bedeutung, denn es ist die Frage, ob die Anwesenheit des Parasiten mit der Läsion im Zusammenhange steht oder nicht. Da derselbe sich nicht im peripheren Blute anderer mehr oder weniger vom Entzündungsherde entfernter Stellen vorgefunden hat, sondern im Serum des Blasenpflasters, so muß man annehmen, daß der krankhafte Reiz ihn zeitweilig in das Blut zurückgerufen hat[1]). Jedenfalls ist es sicher, daß er sich fast nie im menschlichen peripheren Blute findet. Man könnte auf den Gedanken kommen, daß er in der Nacht auftritt, oder daß er sich im Blute in einer bisher noch nicht bekannten Form findet, doch sind dies nur Annahmen, die durch die darauf gerichteten Forschungen (Dr. Scordo) oder analoge Verhältnisse keine Stütze finden. Auch die Untersuchungen des peripheren Blutes eines auf experimentellem Wege infizierten Hundes ergaben, daß der Parasit sich nur ausnahmsweise in demselben findet.

Bedenkt man, daß im Sudan sich die Hunde- und Menschenflöhe nicht mit dem Parasiten im peripheren Blute infizieren und folglich nicht die Krankheit vom Hund auf den Hund und logischerweise auch nicht

1) Die Häufigkeit der Parasiten im peripheren Blute in Indien und im Sudan kann vielleicht dadurch erklärt werden, daß die Bewohner jener Gegenden wenig oder gar nicht bedeckt sind, Feinde der Hygiene sind. Auf ihrer Haut finden sich sehr häufig sowohl parasitäre als auch septische Verletzungen, und daher der Reizzustand, der wie das Blasenpflaster den Parasiten aus seinem gewöhnlichen Sitze, den blutbildenden Organen, locken kann.

vom Hunde auf den Menschen, noch vom Menschen auf den Menschen, noch vom Menschen auf den Hund übertragen wird, und daß bei uns Hunde- und Menscheninfektion stattfinden müßte, während der Parasit im Gegenteil sich nie im peripheren Blute der an Leishmania Erkrankten findet, so ergibt sich ein schreiender Widerspruch, der nur durch neue Beobachtungen und Forschungen beseitigt werden kann. Wenn ich ferner bedenke, daß es Franchini, wie auch Basile nicht gelungen ist, die Flöhe mittels der Kultur zu infizieren, und daß dies mir bisher nicht mit Milzsaft von infizierten Kindern gelungen ist, so muß ich bei meiner Ueberzeugung bleiben, die durch die Forschungen Massaglias und Marshalls eine wirkliche Stütze erhält.

Es ist dabei zu beachten, daß es sich nicht um die Verbreitung der Krankheit vom Menschen auf den Menschen durch Vermittelung von Pulex irritans handelt, die bisher noch nicht bewiesen worden ist, sondern um die vom Hunde auf den Menschen durch P. serraticeps. Es ist natürlich wahrscheinlich, daß das auch im Sudan, was wie Basile und Blanchard behauptet haben, wie in Europa sich die beiden Flöhe gleichzeitig beim Menschen und beim Hunde finden können!

Gesetzt ferner den Fall, den ich aber nicht für möglich halte, nämlich daß der Parasit sich häufig im peripheren Blute des Hundes und des Menschen vorfindet, so muß noch festgestellt werden, durch welchen Mechanismus uns der Floh denselben inokulieren kann. Lebt die Leishmania humana im Verdauungstrakt des Flohes, so könnte es der Fall sein, daß:

1) derselbe sich im Verdauungstraktus entwickelt und (wie?) in die Teile gelangt, welche den Humor ausscheiden,

2) daß er im Saugapparate bleibt und von hier aus durch die Punktur der Haut, die gleich darauf stattfindet, direkt eingeimpft wird.

Keine dieser Annahmen ist jedoch bisher durch tatsächliche Beobachtungen aufgeklärt worden. Alvares und Da Lima haben angenommen, daß die Infektion beim Menschen durch Ablagerung der die Leishmania enthaltenden Exkremente auf die epithellose Haut stattfindet. Wie das beim Hunde geschieht, darüber urteile der Leser!

Die Frage über den Ausgang des Kala-azars vom Hunde muß aber auch vom Standpunkte der Verbreitung der Krankheit aus betrachtet werden, wo nicht nur der eine, sondern beide Träger in der Lage sind, infiziert zu werden und selber zu infizieren. In anderen Worten, wenn sowohl Hunde- wie Menschenfloh fähig sind, die Krankheit zu übertragen, was muß dann in einem Hause geschehen, wo gleichzeitig Hund und Kind von der Leishmania befallen sind und noch andere Kinder vorhanden sind. Da sie der Gefahr ausgesetzt sind, sowohl von dem einen als von dem anderen Floh gestochen zu werden, die sich beide in intensiver Weise an der Virusquelle infizieren können, müßten sie leicht befallen werden können. Die klinische Erfahrung, die von Nicolle einbegriffen, beweist nun aber, daß es äußerst selten vorkommt. daß 2 Kranke zu gleicher Zeit in einer Familie vorhanden sind, weniger selten hingegen ist der Befund von 2 oder mehreren Kindern in derselben Familie in verschiedenen Zeitabschnitten. Diese Tatsache muß sicher befremden, denn die geeignetste Gelegenheit für die Erkrankung eines gesunden Kindes ist gegeben, wenn in dem Raume, in dem es sich aufhält, sich 2 Virusquellen befinden, ein Hund und ein Kind. Ebenso sonderbar und meiner Ansicht nach nicht leicht zu erklären ist die Tatsache, daß fast nie Vater noch Mutter der in verschiedenen Zeit-

räumen erkrankten Kinder befallen werden, und daß von Erwachsenen oder Adoleszenten in den Mittelmeerländern fast ausschließlich Männer erkranken, nicht aber Frauen, die doch die Trägerinnen par excellence der Flöhe sind und fast beständig das Kind in den Armen und bei sich im Bette haben.

Das Pulex irritans ohne jede Bedeutung als Träger des Virus ist, haben meine Untersuchungen im Jahre 1911 erwiesen. Ich brachte 4 an Leishmaniose leidende Kinder in das Malaria-Sanatorium zu Camaro, 2 derselben waren sehr schwer Kranke und wurden mit Kindern zusammengelegt, die von der Malaria genesen oder mit solchen, die kaum entwöhnt waren, wie auch mit Säuglingen, deren Mütter zugegen waren. Auf diese Weise vermehrte ich für Pulex irritans die Virusquellen und erleichterte die Infektion. Ferner ließ ich durch die Leiterin des Sanatoriums immune Kinder in das Bett anderer, an Kala-azar erkrankten Kinder legen, damit sie um so leichter von den Flöhen gebissen würden! Die Kinder blieben über 50 Tage miteinander in Berührung, im Jahre 1912 sogar über 60! Aber keins der immunen Kinder von 1911 wurde befallen und bisher auch kein einziges aus dem Jahre 1912. Es ist ferner zu bedenken, daß die gesunden Kinder einer Familie, in der sich ein an Leishmaniose Leidender befindet, in beständiger Berührung mit ihm leben, in demselben Bette oder in einem solchen in nächster Nähe schlafen, bei Vorhandensein vieler Flöhe und während einer längeren Zeit, als das in meinem Versuche der Fall war. Ich hebe nur hervor, daß ich mit 8 Kindern Versuche angestellt habe.

Wenn man nun, um die Leishmaniose eines Kindes in einem Hause zu erklären, wo keine Hunde sind, oder wo ein Hund, aber ein gesunder sich befindet, sich auf das Vorhandensein eines Hundes in dem unmittelbar daneben liegenden oder in einem entfernten Hause beruft, so sollte man das oben Gesagte erwägen und feststellen, ob in demselben Kinder leben oder nicht. Niemand, Jemma einbegriffen, hat daran gedacht, dies zu untersuchen und mitzuteilen! Ebenso ist zu erklären, warum in dem Hause der Hund gesund ist, während er doch empfänglicher dem Virus gegenüber als das Kind ist, und viel leichter von infizierten Flöhen gestochen wird. Man kann daher annehmen, daß Hunde, die sich in Häusern befinden, die in der Nähe derjenigen liegen, in welchem sich ein an Kala-azar erkranktes Kind befindet, Vermittler des Keimes sein können, wenn aus den Forschungen Nicolles selbst, wie auch aus denen Basiles und anderer Autoren hervorgeht, daß die Parasiten sich nicht oder nur äußerst selten im peripheren Blute finden, und wenn die beiden Yakimoff behaupten, ihn nie angetroffen zu haben, obgleich sie die Leishmaniose des Hundes am vollständigsten studiert haben. Gerade diese große Seltenheit des Parasiten im peripheren Blute des Hundes erklärt die Seltenheit der Fälle bei Kindern, trotz der unermeßlichen Zahl von Flöhen, die sich auf diesen Tieren finden.

Damit sind aber die Argumente, die welche Annahme Nicolles erschüttern, noch nicht erschöpft. Wenn der Hund der Träger des menschlichen Virus ist, und der Hundefloh, oder gelegentlich der Menschenfloh es einimpfen, so ist es nötig im allgemeinen anzunehmen:

1) Daß ein Parallelismus zwischen der Anzahl der Hunde und jener der durch Leishmania infizierten Kinder besteht;

2) daß im Sommer leichter Hundeinfektionen angetroffen werden müssen und man gleichzeitig oder in der Folge einer entstehenden Anzahl von Fällen bei Menschen beobachtete;

3) Daß, da daß Verhältnis der Hunde in der Stadt und in den Vorstädten ungefähr gleich ist, d. h. einer auf jede zweite oder dritte Familie, so ungefähr die Anzahl der befallenen Kinder aus der Stadtperipherie der im Innern der Stadt gleich sein müßt;

Bezüglich des ersten Parallelismus habe ich bereits hervorgehoben, daß derselbe in den Untersuchungen, welche bezüglich der Versuche Nicolles und Sergents vorgenommen werden, fehlen. Doch ist hier noch zu bemerken,

a) daß Basile in Bordonaro unter 34 untersuchten Hunden 27 kranke fand, während die Durchschnittszahl der in einem Jahre beobachteten Fälle beim Menschen (Kind) 2—3 beträgt. Im Jahre 1911 wurden 3 Fälle und 1912 2 Fälle beobachtet, obwohl ein wahres Blutbad unter den infizierten Hunden angerichtet worden sein soll;

b) daß Basile in Rom unter 60 untersuchten Hunden 16 infizierte vorgefunden hat und nur ein einziger Fall bei einem Kinde (Concetti) beobachtet worden ist. Der in der medizinischen Klinik beobachtete Fall, ein 19-jähriger junger Mann, stammte aus Fiumicino (Basile und Fulci;

c) daß die beiden Sergent in Algier nur 1 an Leishmaniose befallenes Kind gesehen haben, obwohl sie 7,2 Proz. der Hunde infiziert fanden;

d) daß Pulvirenti in Catania nur 1 Proz. der Hunde infiziert fand, während die Krankheit unter den Kindern stark verbreitet ist;

e) daß in Palermo, trotz der neuerdings von Caronia gemachten Feststellung einiger von Leishmaniose befallenen Hunde in den nahen Dörfern stets ein enormes Mißverhältnis zwischen infizierten Kindern und Hunden besteht!

Im großen und ganzen kann man sagen, daß ein Parallelismus nicht besteht, was von besonderer Wichtigkeit ist, wenn man die Angaben über das Fehlen von Hunden in einer großen Anzahl von Familien (Spagnolio, Nicolle), die von der Krankheit betroffen sind, und den äußerst geringen Prozentsatz der infizierten Hunde in den Wohnungen erkrankter Kinder bedenkt.

Bezüglich des zweiten Punktes weiß man aus den von Nicolle, den beiden Yakimoff und den beiden Sergent ausgeführten Forschungen, daß die Infektion im Frühjahr eine minimale (1,7), im Sommer eine maximale (7,2) ist. Wenn der Keim des Kindes im Sommer durch den Hundefloh inokuliert wird, wo der Hund stärker infiziert wird als im Winter, da im Sommer die Flöhe am meisten stechen, wann sollte man dann die meisten Fälle erwarten? Angesichts der langen Inkulationsperiode der Krankheit müßte sich der Beginn derselben in der Mitte oder am Ende des Sommers und in den ersten Tagen des Herbstes zeigen und sich durch Splenomegalie und Anämie gegen Ende des Herbstes oder Anfang des Winters bekunden. In Italien besteht jedoch die „Frühjahrswiederkehr" der Krankheit. In Tunis zeigt sich, wenn man die 30 von Nicolle und seinen Schülern veröffentlichten Beobachtungen durchsieht, daß 27 dieser Fälle sicher in den folgenden Monaten begannen:

Januar	2 Fälle
Februar	3 „
März	3 „
April	5 „
Mai	7 „
Juni	1 Fall

Juli	2 Fälle
August	1 Fall(?)
September	1 „
Oktober	—
November	1 Fall
Dezember	2 Fälle

Das Ergebnis dieser Untersuchungen muß überraschen, denn während es das Auftreten der Krankheit im Frühjahre bestätigt, worauf ich schon seit langer Zeit die Aufmerksamkeit der Forscher gelenkt habe, beweist es, daß wenn die Infektion der Hunde eine minimale, die der Kinder eine maximale ist, und umgekehrt, wenn die der Hunde eine maximale ist, so ist die der Kinder eine minimale oder null. In der Tat fehlen ganz oder fast sowohl in der Statistik Nicolles wie in der unserigen die Fälle bei Kindern in den Monaten August, September, Oktober und November! Jede weitere Bemerkung hierzu ist überflüssig!

Kommen wir nun zum dritten Punkte, zur ungefähr gleichen Anzahl von Fällen im Zentrum einer Stadt oder in den Vorstädten, die sich ergeben müßte angesichts der fast gleichmäßigen Verteilung der Hunde auf die Familien. Eine genaue diesbezügliche Zusammenstellung hat Jemma geliefert, der unter 22 in Palermo beobachteten Kindern 19 in den Vorstädten und 3 in der Stadt fand. Ich und Feletti hatten bereits grosso modo behauptet, daß die Fälle viel zahlreicher in den Vorstädten als in dem Zentrum der Stadt seien. Wie ist dies aber möglich, wenn der Kontakt unter den Familienmitgliedern und Hunden in der Stadt größer ist als in den Familien der Vorstädte, wo die Hunde während der Nacht außerhalb des Hauses zum Schutze des Eigentums gehalten werden? Wie ist es möglich, daß dies sich nicht in der Stadt zeigte, wo doch nicht selten Luxustiere von Kindern geliebkost werden und mit denselben in direkte Berührung kommen? Folglich spricht doch eine ganze Reihe positiver Tatsachen gegen den Wert der Quellen über die Abstammung des Kala-azar vom Hunde.

Eine neuerdings von Concetti gemachte Beobachtung ist von großer Wichtigkeit, er fand einen Fall von Leishmaniose bei einem Kinde in Roccasecca, wo keine herrenlosen Hunde sind und die Haushunde nach der 1911 aufgetretenen Cholera selten sind. Das Kind erkrankte erst, nachdem die kranken Hunde verschwunden waren.

Wir kommen nun zur letzten und wichtigsten Frage über die zoologische Identität der Leishmania canis und der Leishmania hominis. Der Nachweis dieser Identität sollte von Nicolle gleichzeitig oder vor der Darlegung der Abstammung des Kala-azar infantum vom Hunde erbracht werden. Er behauptet die Identität, gestützt auf rein morphologische Angaben, doch legte er nicht sofort Kulturen an und noch weniger stellte er Untersuchungen an Versuchstieren an.

Die kulturellen Forschungen hingegen wurden von Basile und Visentini 1911 auf meine Anregung hin durchgeführt, da ich der Meinung war, daß mangels eines genauen Nachweises die beiden Leishmaniae als verschiedenartig betrachtet werden müßten. Die beiden Forscher stellten Kulturen mit dem Knochenmarke eines infizierten Hundes an, und erhielten sofort ein positives Resultat. Die Identität der erzielten Leishmania mit der menschlichen ist durch den Vergleich der beiden Forschern von Nicolle und Mesnil übersandten Proben von Leishmania hominis festgestellt worden. Sie haben aber weder Ueberpflanzungen der Kulturen noch experimentelle Forschungen an Eiern angestellt. Nicolle lud die beiden Yakimoff (26)

nach Tunis gegen Ende des Jahres 1911, d. h. $3^1/_2$ Jahre nach Bekanntmachung der Abstammung des Kala-azar vom Hunde, ein, um die Versuche zu wiederholen. Wie die beiden italienischen Forscher, so impften auch sie in den Nährboden NNN den Saft des Knochenmarkes dreier infizierter Hunde ein, doch nur in einem Falle war das Resultat positiv; die Geißelformen erschienen am 6. Tage der Ueberpflanzung. Die ausgeführten Uebertragungen blieben aber ohne Erfolg; experimentelle Forschungen an Versuchstieren wurden nicht angestellt. Erst in letzter Zeit erkannten zuerst Sénevet (27) und dann Nicolle (28) die Notwendigkeit, diese große Lücke auszufüllen und versuchten Hunde und Affen durch Leishmania, von natürlich infiziertem Hunde, zu infizieren. In 2 von 5 Versuchen (3 Hunde und 2 Affen) war das Resultat ein positives.

Wenn wir einige Tatsachen übergehen, die den Nachweis noch nicht mathemathisch sicherstellen, genügt es mir im Grunde doch, daß die kulturellen Versuche und die nötigen Experimente der Lehre Nicolles eine rationelle Grundlage 3 Jahre nach der Bekanntgebung derselben geben. Ich verlangte den Beweis für diese Behauptung besonders nachdem ich mit Ueberraschung den bekannten Satz: „Cette constatation de trois cas de Leishmaniose chez les chiens habitant les maisons des enfants malades confirme notre conception de l'origine canine de la maladie" gelesen hatte, nachdem Basile in Bordonaro und in Siderno Marina infizierte Hunde gefunden hatte. Ich verlangte ihn auch, da ich verschiedene kranke Kinder in Häusern gefunden hatte, wo zu der Zeit, in welcher das Kind erkrankte, keine Hunde gewesen waren, noch gegenwärtig waren. Warum hat aber Nicolle nach dieser Entdeckung und angesichts der Unwirksamkeit sämtlicher Heilmittel, die er und seine Schüler in ausgedehntem Maße versucht haben, in seiner Eigenschaft als Leiter des Pasteurschen Institutes und des öffentlichen Gesundheitswesens in Tunis der Regierung des Bey nicht die Zählung der infizierten Hunde und deren Vernichtung vorgeschlagen? Wenn England auf Malta wegen einer nie oder fast nie tödlich wirkenden Krankheit, des Mittelmeerfiebers, eine Zählung der Ziegen vorgenommen und die Milch, die Verbreiterin des Keimes, überwacht und untersucht und vorgeschlagen hat, die Ziegen in die Lazarette aufzunehmen und zu schlachten, mußte man da nicht um so mehr in Tunis diese Zählung vornehmen, und zwar um so mehr, weil die Beseitigung der infizierten Hunde weniger kostspielig gewesen wäre? Die in $3^1/_2$ Jahren in Tunis gesammelten 30 Beobachtungen stellen natürlich nicht die Gesammtheit der Fälle von Kala-azar dar; diese würde sicher bedeutend höher sein, wenn alle Aerzte die in ihre Behandlung kommenden Fälle zur Anzeige brächten! Auch bei uns schien anfangs die Zahl derselben gering, als aber fast sämtliche Aerzte unser lebhaftes Interesse an der Feststellung der Fälle sahen und daran teilnahmen, wuchs die Zahl der betreffenden Angaben, so daß man jetzt annehmen kann, daß in Süditalien und auf den Inseln alljährlich wenigstens 1000 Kinder sterben.

* * *

Ich habe alles, was bisher über den Ursprung des Kala-azar vom Hunde bekannt war, einer genauen Durchsicht mit aller Objektivität unterzogen. Würde man den Beweis bringen, daß ich im Irrtume bin, so bin ich bereit, denselben anzuerkennen.

Literatur.

1) Nicolle, C., Reproduction expérimentale du Kala-azar chez le chien. Origine canine probable de la maladie. (Bull. Soc. de pathol. exot. 1908. No. 3; Bull. d. scienc. méd. de Tunis. 1908. mai 11; Compt. rend. de l'Acad. des scienc. de Paris. T. 146. 1908; Bull. Soc. de pathol. exot. 1911. No. 1.) — Nicolle, C., Comte, C., Maneaux, L., Kala-azar expér. du chien. (Arch. de l'Inst. Pasteur de Tunis. 1908. Fasc. 2—4; ibid. févr. 1909). — Nicolle, C., A propos de la Leishmaniose canine en Afrique etc. (Bull. Soc. de pathol. exot. 1911. p. 10.) — Statistique des trentes première observations tunisiennes de kala-azar. (Arch. de l'Inst. Pasteur de Tunis. 1912. Fasc. 2.)
2) Jemma e Cannata, La Pediatria. Ser. 2. Vol. 8. 1910. No. 4.
3) Gabbi e Visentini, Pathologica. 1910. No. 35.
4) Yakimoff, W. L., e Kohl-Yakimoff, Nina, Bull. Soc. de pathol. exot. 1911. No. 7.
5) Sergent, Ed. et Et., Bull. Soc. de pathol. exot. 1910. No. 8. — Sergent, Ed. et Et., Lombard, Quilichini, ibid. 1912. No. 2.
6) Basile, Alcune osservazioni sulla presenza di Leishmanie nei cani. (Atti Reale Acc. dei Lincei. Rendic. Ser. 3, Vol. 19. 1911. Fasc. 3. — Id., Sulla Leishmanioni del cane e sull'ospite intermedio del Kala-azar infantile. (Ibid. Ser. 5. Vol. 19. Fasc. 10.). — Id., Ser. 5. Vol. 20. 1911. Fasc. 1. — Id., Ser. 5. Vol. 20. 1911. Fasc. 4. Id., Ser. 5. Vol. 20. 1911. Fasc. 6. — Id., Ser. 5. Vol. 20. 1911. Fasc. 12. — Id., Ser. 5. Vol. 20. 1911. Fasc. 20. — Id., La Cava e Visentini, Sopra un caso di Leptomeningite da Leishmania. (Ibid. Ser. 5. Vol. 20. 1911. Fasc. 2. — Id. e Visentini, A., Sulla identità della Leishmaniosi. Nota 1. (Ibid. Ser. 5. Vol. 20. 1911. Fasc. 8.)
7) Gabbi, N., Riv. critica di clin. med. Firenze 1910.
8) Wenyon, Kala-azar. (Bull. 1911. p. 34.)
9) Porter, A., Parasitology. Vol. 4. 1911. p. 237.
10) Fantham, Malaria e malatt. dei paesi caldi. 1912. p. 276—277.)
11) Nöller, Ibid. 1912.
12) Sangiorgi, Sulla presenza di forme di Leishmania infantum (Nicolle) nella pulce dei cani randagi di Catania. (Pathologica. 1911, Gennaio 15; Marzo 1; Luglio 1.)
13) Marzocchi, Di un flagellato parassito del tubo digerente del Ctenocephalus canis. (Pathologica. 1911. Giugno 1.)
14) Wenyon, l. c.
15) Pulvirenti, La Leishmaniosi del cane a Catania. (Pathologica. 1911. Maggio 1.)
16) Pantò, Gazz. d. Osped. e d. clin. 1912. No. 33.
17) Alvares e Da Lima, Med. contemp. Lissabon 1910. p. 162; 1911. p. 197. 216.
18) Critien, Arch. de l'Inst. Pasteur de Tunis. 1910. Fasc. 2.
19) Babington, Journ. of trop. Med. and Hyg. 1911.
20) Cardamatis, Bull. Soc. de pathol. exot. 1911. No. 4.
21) Jemma, Pathologica. 1910. Giugno 1 u. 1912. Luglio.
22) Franchini, Malaria e mal. dei paesi caldi. 1911. Fasc. 4.
23) Gabbi, Malaria etc. Okt. 1911.
24) Massaglia, Pathologica. 1912. 1. Juni.
25) Marshall, Journ. of the Royal Army and med. Corps. Sept. 1912. — Sergent, Et. et Ed., Lheritier, A., et Lemaire, G., Bull. Soc. de pathol. exot. 1912. No. 8.
26) Yakimoff, W., u. Kohl-Yakimoff, N., l. c.
27) Sénevet, Kala-azar Bull. No. 3. p. 139.
28) Nicolle, Bull. Soc. pathol. exot. T. 5. 1912. p. 351—355.

WELLCOME LIBRARY INSTITUTE

Frommannsche Buchdruckerei (Hermann Pohle) in Jena